



GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Rozprawa doktorska

Paulina Borek

WYSTĘPOWANIE, ZNACZENIE KLINICZNE
I MOŻLIWOŚCI TERAPII NIEDOŻYWIENIA
W PRZEBIEGU PRZEWLEKŁEJ CHOROBY NEREK.

GDAŃSK 2017

Wydano za zgodą Dziekana Wydziału Lekarskiego

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Gdański Uniwersytet Medyczny

Promotor: dr hab. med. Michał Chmielewski

Gdański Uniwersytet Medyczny

Składam serdeczne podziękowania mojemu Promotorowi
panu dr. hab. med. Michałowi Chmielewskiemu za nieocenione rady i pomoc
na każdym etapie tworzenia rozprawy doktorskiej. Ponadto dziękuję
za poświęcony czas oraz motywowanie do działania, bez takiej pomocy
powstanie niniejszej pracy nie byłoby możliwe.

Z całego serca dziękuję również dr hab. prof. nadzw. med. Sylwii
Małgorzewicz za wielkie wsparcie merytoryczne i pomoc podczas tworzenia
pracy doktorskiej.

*Niniejszą pracę dedykuję mojej Mamie i Siostrze, bez których
nie wydarzyłoby się nic.*

Spis treści

Lista skrótów.....	5
Streszczenie w języku polskim.....	6
Streszczenie w języku angielskim.....	22
Piśmiennictwo.....	36
Publikacje wchodzące w skład rozprawy.....	39

Lista skrótów

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index)

CADO/CAPD - ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa (ang. Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis)

eGFR – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. Estimated Glomerular Filtration Rate)

LBM – beztłuszczowa masa ciała (ang. Lean Body Mass)

MAMC – obwód ramienia (ang. Midarm Muscle Circumference)

nPCR – wskaźnik katabolizmu białka w organizmie (ang. normalized Protein Catabolic Ratio)

NRS-2002 – kwestionariusz do przesiewowej oceny stanu odżywienia (ang. Nutritional Risk Score)

PChN - przewlekła choroba nerek (ang. Chronic Kidney Disease)

PD – dializa otrzewnowa (ang. Peritoneal Dialysis)

PEW – wyniszczenie białkowo energetyczne (ang. Protein-Energy Wasting)

SGA – subiektywna ocena stanu odżywienia (ang. Subjective Global Assessment)

SNAQ – krótki kwestionariusz do oceny apetytu (ang. Short Nutritional Assessment Questionnaire)

sVLPD – wzbogacana dieta niskobiałkowa (ang. Supplemented Very Low Protein Diet)

UCK – Uniwersyteckie Centrum Kliniczne (ang. University Clinical Center)

%TBF – procentowa zawartość tkanki tłuszczowej (ang. % Total Body)

Streszczenie

Wprowadzenie

Przewlekła choroba nerek (PChN) stanowi istotny problem medyczny, społeczny i ekonomiczny. Charakteryzuje się stale rosnącą liczbą pacjentów zarówno w Polsce, jak i na świecie. U niektórych pacjentów progresja choroby prowadzi do schyłkowej niewydolności nerek, wymagającej leczenia nerkozastępczego. Przewlekła choroba nerek, poprzez akumulację toksyn mocznicowych, nasilenie katabolizmu, a także restrykcje dietetyczne wpływa na pogorszenie stanu odżywienia, co z kolei znacząco obniża jakość życia, funkcjonowanie i rokowanie pacjentów. Z tego względu odpowiednie żywienie jest elementem istotnym na każdym etapie leczenia chorych z PChN.

Charakterystyka problemu naukowego

Cele niniejszej rozprawy:

- Ocena rozpowszechnienia niedożywienia w populacji pacjentów z PChN.
- Identyfikacja czynników ryzyka niedożywienia oraz zdefiniowanie żywieniowych czynników wpływających na pogorszenie rokowania wśród pacjentów z chorobami nerek.
- Określenie skuteczności leczenia żywieniowego za pomocą ketoanalogów aminokwasów w grupie pacjentów leczonych nerkozastępczo z rozpoznanym niedożywieniem.

Cele rozprawy zostały zrealizowane w cyklu pięciu doniesień opublikowanych w latach 2014-2017 (wykaz publikacji) na łamach polskich i zagranicznych czasopism naukowych. Rozprawę doktorską stanowią cztery spójne tematycznie prace oryginalne [publikacje 2-5] oraz jeden artykuł poglądowy [publikacja 1]. Prace oryginalne mają charakter badawczy i zawierają omówienie wyżej wymienionych celów rozprawy. W artykule poglądowym na podstawie aktualnego piśmiennictwa, przedstawiono doniesienia dotyczące zastosowania ketoanalogów aminokwasów u niedożywionych pacjentów z PChN.

1. Zastosowanie ketoanalogów aminokwasów u niedożywionych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Forum Nefrol. 2014; 2: 75-80

Dieta niskobiałkowa jest uznanym elementem leczenia nefroprotekcijnego wśród chorych z PChN [1]. Obniżenie zawartości białka ma na celu wydłużenie okresu do rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego i poprawę rokowania pacjenta [2].

Z drugiej jednak strony ograniczenie spożycia białka może prowadzić do pogorszenia stanu odżywienia pacjentów. Tymczasem niedożywienie jest częstym powikłaniem PChN. Określa się je terminem wyniszczenia białkowo energetycznego (PEW). Takie rozpoznanie stawia się nawet w 50% przypadków pacjentów [3,4]. W opracowaniach gdańskiego ośrodka nefrologicznego problem ten dotyczył 40% pacjentów w schyłkowym stadium choroby [5]. Nielezione niedożywienie obniża jakość życia oraz rokowanie pacjentów [3]. Podstawą terapii niedożywienia jest dieta wysokobiałkowa i wysokoenergetyczna, która jednak, poprzez nasilenie generacji toksyn mocznicowych, przyspiesza progresję PChN. Potencjalnym rozwiązaniem problemu jest zastosowanie nefroprotekcyjnej diety niskobiałkowej uzupełnionej o preparaty zawierające ketoanalogi aminokwasów, czyli związki które strukturalnie odpowiadają aminokwasom, jednak pozbawione są w swojej budowie atomów azotu.

W aktualnych doniesieniach naukowych istnieją dowody na bezpieczeństwo takiej terapii wśród pacjentów z PChN, którzy nie wykazują cech niedożywienia. Co więcej, w pracach doświadczalnych, jak również klinicznych, obserwowano wzrost stężenia albuminy, redukcję ciśnienia tętniczego, poprawę insulinowrażliwości, a przede wszystkim zmniejszenie objawów mocznicy skutkujące możliwością odroczenia rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego [6-8].

Otwartą kwestią pozostaje wykorzystanie diety niskobiałkowej wzbogacanej ketoanalogami (ang. *supplemented very low protein diet* – sVLPD) w nefroprotekcji u pacjentów z współwystępującym niedożywieniem. Chociaż nieliczne doniesienia wydają się wskazywać na bezpieczeństwo i skuteczność tej terapii niezbędne wydaje się przeprowadzenie wielu następnych badań, zanim znajdzie ona swe miejsce w praktyce klinicznej.

2. Ryzyko utraty masy ciała i stan odżywienia pacjentów hemodializowanych.

Nefrol. Dializoter. Pol. 2014; 3:123-127

Niedożywienie stanowi częsty problem kliniczny u pacjentów hemodializowanych [9-11]. Jest ono w dużej mierze związane z intoksykacją organizmu. Pierwszym objawem jest najczęściej utrata apetytu skutkująca zmniejszeniem ilości przyjmowanego pokarmu [4]. Objaw ten występuje jeszcze przed pojawieniem się nieprawidłowości w laboratoryjnych i klinicznych wykładnikach stanu odżywienia. Warto podkreślić, że w przypadku chorych hemodializowanych ocena samej masy ciała czy wskaźnika indeksu masy ciała (BMI) jest niewystarczająca ponieważ PEW może dotyczyć również osób z nadmiarem masy ciała [12].

Celem badania była ocena stanu odżywienia, apetytu i ryzyka utraty masy ciała pacjentów hemodializowanych w dużym ośrodku nefrologicznym. W tym celu dokonano szczegółowej oceny stanu odżywienia za pomocą kwestionariusza do Subiektywnej Globalnej Oceny Stanu Odżywienia (ang. Subjective Global Assessment – SGA) oraz oceny apetytu i ryzyka utraty masy ciała za pomocą Krótkiego Kwestionariusza Oceny Apetytu (ang. Short Nutritional Assessment Questionnaire – SNAQ) wśród 86 hemodializowanych pacjentów (47 kobiet i 39 mężczyzn). Średni czas od rozpoczęcia hemodializy wynosił 74 miesiące, średni wiek badanych $64,5 \pm 13,9$ lat.

W badaniu wykazano, że nieprawidłowy wynik SNAQ (suma punktów mniejsza od 14) dotyczył ponad 40% badanej grupy. W przypadku pacjentów z niedowagą (wskaźnik BMI $\leq 18,5$) osłabiony apetyt i ryzyko dalszej utraty masy ciała w ciągu kolejnych 6 miesięcy rozpoznano u 76% chorych, natomiast w przypadku pacjentów z prawidłowymi lub wyższymi od normy wartościami wskaźnika BMI takie ryzyko dotyczyło odpowiednio 40% i 23% pacjentów. W przypadku połowy osób z prawidłowym BMI rozpoznano

niedożywienie oceniane za pomocą kwestionariusza SGA (średnia suma punktów wynosiła 7). Co więcej, niedożywienie rozpoznano w przypadku 35% pacjentów z nadwagą i 11% pacjentów z otyłością. Z badania wynika, że wśród pacjentów poddawanych hemodializie niedożywienie jest częstym problemem, w dużym stopniu niezależnym od wskaźnika BMI.

Prosta metoda oceny apetytu oraz użycie odpowiedniego kwestionariusza do oceny stanu odżywienia może być pomocna w oszacowaniu ryzyka utraty masy ciała i określeniu aktualnego ryzyka żywieniowego. Szybkie rozpoznanie niedożywienia pozwala na wdrożenie indywidualnej terapii, która wpływa na poprawę rokowania pacjenta. Wobec tego gruntowna ocena stanu odżywienia powinna stanowić podstawowy element oceny wszystkich dializowanych pacjentów.

3. **Nutritional predictors of mortality in prevalent peritoneal dialysis patients.**

Acta Biochim. Pol. 2016; 1: 111-115

Niedożywienie stanowi jeden z czynników zwiększonej chorobowości i śmiertelności w przypadku dializowanych pacjentów [3]. Ma to związek ze zwiększonym stanem zapalnym, stresem oksydacyjnym oraz zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób współtowarzyszących wynikających z PEW. W celu poprawy przeżywalności pacjentów konieczne jest wyodrębnienie czułych wskaźników korelujących ze zwiększoną umieralnością. Wiele dotychczasowych badań wskazuje na silny związek markerów PEW ze zwiększoną śmiertelnością chorych [13-15]. Celem badania była ocena stanu odżywienia wśród pacjentów dializowanych otrzewnowo oraz wyodrębnienie najsilniejszych żywieniowych wskaźników rokowniczych.

Retrospektywnym badaniem objęto grupę 106 chorych leczonych za pomocą DO przez co najmniej trzy miesiące. W celu oceny stanu odżywienia wykorzystano skalę SGA. Dodatkowo dokonano szeregu badań antropometrycznych takich jak: ocena BMI, beztłuszczowej masy ciała (ang. Lean Body Mass – LBM), ocena grubości fałdu skórniego, obwód ramienia (ang. Midarm Muscle Circumference – MAMC), procentowej zawartości tkanki tłuszczowej (ang. Total Body Fat – %TBF) oraz badań laboratoryjnych w tym: stężenie albuminy, cholesterolu całkowitego. Całkowity okres obserwacji wynosił 36 miesięcy. Analizę przeżycia wykonana za pomocą estymatora Kaplana-Meiera oraz modelu COX-a. Niedożywienie określane za pomocą SGA dotyczyło 28% pacjentów. Co ciekawe, wśród chorych z nadwagą i otyłością stan ten dotyczył podobnego odsetka, bo blisko 27% badanych. Wartość wskaźnika BMI, jak i sama masa ciała nie miała powiązania z przeżywalnością chorych. Analiza Kaplana-Meiera wykazała silny związek pomiędzy niskimi wartościami: LBM, MAMC, albuminy i cholesterolu a śmiertelnością.

W analizie Cox-a stwierdzono, że wartość LBM poniżej mediany była niezależnym czynnikiem pogorszenia przeżywalności (HR 3,15, CI 1,17-8,49, p = 0,02). Podobnie, niskie stężenie cholesterolu całkowitego okazało się niezależnie powiązane z większą śmiertelnością pacjentów (HR 8.68, CI 2.14-35.21, p <0.01).

Podsumowując, niedożywienie jest powszechne wśród pacjentów poddawanych DO, jest to stan niezwiązany z nadwagą i otyłością (wskaźnikiem BMI). Niezależnymi żywieniowymi czynnikami zwiększonej śmiertelności są LBM i stężenie cholesterolu całkowitego.

4. Analysis of outcomes of the NRS 2002 questionnaire in patients hospitalized on nephrology wards. *Nutrients.* 2017; 3: 287-295

Mechanizm powstawania niedożywienia jest złożony, jako że stan ten rozwijać się może w następstwie niedostatecznej podaży, zaburzeń wchłaniania czy trawienia, bądź wzmożonej utraty składników odżywczych. Wśród chorych z PChN do powstania niedożywienia w dużej mierze przyczyniają się restrykcyjne ograniczenia dietetyczne obejmujące ograniczenia białka, potasu, fosforu czy sodu. Dodatkowo chorzy odczuwają dolegliwości związane z narastającą toksemią mocznicową skutkujące brakiem apetytu i niechęcią do przyjmowania pokarmów. U osób hospitalizowanych w oddziałach nefrologicznych bardzo często rozpoznaje się stan zapalny, białkomocz czy zaostrzenie choroby podstawowej wiążące się z nasilonym katabolizmem białkowym, który istotnie przyczynia się do pogorszenia obecnego stanu odżywienia [16,17]. Niezależnie od mechanizmu powstania niedożywienia, utrudnia ono terapię choroby podstawowej, mogąc przyczynić się do wydłużenia okresu hospitalizacji i pogorszenia rokowania.

W celu szybkiego wyodrębnienia grupy pacjentów, u których rozwija się niedożywienie, potrzebne jest proste, a zarazem czułe narzędzie do oceny ryzyka żywieniowego, bowiem ocena samej masy ciała jest niewystarczająca. [18,19]. Celami niniejszej pracy były:

- Ocena skuteczności formularza Nutritional Risk Screening-2002 (NRS-2002), w porównaniu do dotychczas stosowanego SGA, w ocenie stanu odżywienia chorych hospitalizowanych w oddziałach nefrologicznych dużego szpitala klinicznego.
- Próba klinicznej charakterystyki chorych niedożywionych.
- Ocena zależności pomiędzy stanem odżywienia, a długością czasu hospitalizacji.

Do badania włączono wyniki pochodzące od 292 (119 kobiet i 173 mężczyzn) pacjentów hospitalizowanych na oddziale Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych UCK w Gdańsku w okresie od marca do września 2014 roku. Średni wiek badanych wynosił $60 \pm 17,8$ lat, mediana czasu hospitalizacji wynosiła 9 dni (6-14). W celu oceny stanu odżywienia wykorzystano kwestionariusze NRS-2002 oraz SGA, apetyt zbadano kwestionariuszem SNAQ. W przypadku każdego pacjenta analizie poddano długość hospitalizacji, choroby współtowarzyszące oraz wyniki badań laboratoryjnych.

Niedożywienie rozpoznano w przypadku 40% chorych hospitalizowanych. Odnotowano bardzo silną korelację pomiędzy wynikami obydwu skali (NRS-2002 i SGA; $p < 0,0001$), świadcząca o ich znacznej zgodności. Pacjenci z rozpoznaniem niedożywieniem byli istotnie starsi (73 vs 54 lat), mieli niższe wartości wskaźnika BMI ($23,4$ vs $25,6$ kg/m^2), niższy poziom albuminy (26 vs $32,5$ g/l), a ich czas hospitalizacji był blisko dwa razy dłuższy (13 vs 7 dni), w porównaniu z osobami prawidłowo odżywionymi. Warto podkreślić, że pomimo niższych wartości wskaźnika BMI obydwie grupy mieściły się w granicach normy. Analiza regresji wielorakiej wykazała, że niedożywienie stanowi niezależny czynnik wpływający na wydłużenie czasu hospitalizacji. Podobne rozpowszechnienie niedożywienia hospitalizowanych pacjentów ukazują badania innych autorów [20,21].

Dane uzyskane za pomocą kwestionariusza SNAQ wykazały, że 122 (42%) badanych chorych było zagrożonych utratą masy ciała w ciągu kolejnych 6 miesięcy. W przypadku pacjentów z rozpoznaniem niedożywieniem odsetek ten sięgał 69%. W przypadku tej grupy istnieje poważne ryzyko pogorszenia obecnego stanu z powodu utraty apetytu i spożywania niewystarczającej ilości pożywienia.

Analiza danych z kwestionariusza NRS-2002 w grupie pacjentów z PChN wykazała, że wraz z zaawansowaniem niewydolności nerek wzrastał odsetek pacjentów niedożywionych. Z uwagi na duże rozpowszechnienie niedożywienia wśród chorych

z PChN oraz na związek tego stanu z większą liczbą komplikacji oraz wykazany w niniejszym badaniu wydłużeniem czasu hospitalizacji, ocena stanu odżywienia powinna stanowić integralną część oceny pacjenta podczas przyjęcia na oddział.

5. Ocena wpływu ketoanalogów aminokwasów na stan odżywienia i chorobowość niedożywionych pacjentów dializowanych otrzewnowo.

Nefrol. Dializoter. Pol. 2017; w druku

Niedożywienie stanowi częste i poważne powikłanie wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Poza głównymi przyczynami, wymienionymi wyżej: zmniejszeniem apetytu, nasileniem procesów katabolicznych i restrykcjami dietetycznymi, w grupie chorych dializowanych otrzewnowo dodatkowym czynnikiem jest utrata białka z dializatem. Niedożywienie nie tylko pogarsza stan ogólny i jakość życia pacjentów, wpływa też negatywnie na rokowanie chorych [3]. Wśród możliwych interwencji medycznych na szczególną uwagę zasługuje leczenie za pomocą hydroksyanalogów i ketoanalogów aminokwasów. Ma ono na celu zmniejszenie ryzyka niedożywienia i toksemii mocznicowej bez konieczności zwiększania dawki dializy [22]. Celem badania była ocena wpływu leczenia ketoanalogami aminokwasów na stan odżywienia pacjentów dializowanych otrzewnowo z rozpoznany niedożywieniem.

Do badania zakwalifikowano 24 pacjentów dializowanych otrzewnowo z rozpoznany niedożywieniem. Pacjenci zostali przydzieleni do grupy interwencyjnej bądź kontrolnej. Interwencja polegała na podawaniu ketonalaogów aminokwasów przez 3 miesiące w dawce 9 tabletek (Ketosteril®, Fresenius Kabi) na dobę. Podczas badania monitorowano szereg wskaźników laboratoryjnych i antropometrycznych, a także oceniano stan odżywienia za pomocą SGA, NRS- 2002 i SNAQ.

W grupie chorych przyjmujących ketoanalogi, po 3 miesiącach leczenia, zaobserwowano wzrost wartości wskaźnika przyjętego białka (ang. Normalized Protein Catabolic Rate - nPCR) (0,93 vs 1,14 g/kg/dobę), podczas gdy w grupie kontrolnej wartość

ta obniżyła się (1,13 vs 0,98 g/kg/dobę). Spożycie białka z dietą nie uległo zmianie w żadnej z grup. W grupie interwencyjnej, w przeciwieństwie do kontrolnej, zwiększeniu uległa zawartość beztłuszczowej masy ciała określana za pomocą indeksu beztłuszczowej masy ciała ($14,6 \pm 2,5$ vs $16,2 \pm 3,1$ kg/m²), jak również wyrażona w kilogramach ($40,6 \pm 8,2$ vs $44,7 \pm 11,0$ kg), w porównaniu z okresem przed rozpoczęciem leczenia. Po zakończeniu interwencji, u pacjentów przyjmujących ketoanalogi, stan odżywienia, wg skali NRS-2002, oraz apetyt uległy poprawie, a sześciu (55%) pacjentów przestało spełniać kryteria niedożywienia w ocenie SGA (w grupie kontrolnej tylko jeden pacjent). Warto zwrócić uwagę, że badani pacjenci, pomimo rozpoznanego niedożywienia, charakteryzowali się prawidłowym wskaźnikiem masy ciała BMI. Potwierdza to wcześniejsze obserwacje, że wskaźnik ten nie jest dobrym wykładnikiem stanu odżywienia, zwłaszcza wśród chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, gdzie na masę ciała znaczny wpływ mieć może stan nawodnienia pacjenta [23,24].

Obiektywnym wykładnikiem poprawy stanu odżywienia w przedstawionej pracy było zwiększenie beztłuszczowej masy w grupie interwencyjnej, w stosunku do wartości wyjściowych. Nie była to różnica istotna statystycznie ze względu na niską liczebność grupy, jednak wydaje się mieć ona znaczenie kliniczne, jako że beztłuszczowa masa ciała jest uznanym czynnikiem rokowniczym wśród dializowanych otrzewnowo pacjentów [23,25]. Wobec faktu, że spożycie białka nie zmieniło się istotnie w badanej grupie, można zakładać, że za wzrost beztłuszczowej masy ciała odpowiada suplementacja ketoanalogami. Z kolei brak zmian w parametrach określających adekwatność dializy może świadczyć o neutralnym wpływie ketoanalogów na zwiększenie generacji mocznika.

Jak dotąd istnieje niewiele prac dotyczących terapii niedożywienia wśród pacjentów dializowanych otrzewnowo. W nielicznych wykazano, że przyjmowanie przez pacjentów ketoanalogów przekłada się na poprawę parametrów stanu odżywienia. Stwierdzono wzrost

stężenia albuminy, poprawę punktacji w kwestionariuszach żywieniowych, czy spadek markerów stanu zapalnego [26,27]. Niniejsza praca stanowi potwierdzenie tych obserwacji. Poprawę stanu odżywienia stwierdzono na podstawie powszechnie stosowanych i akceptowanych metod SGA i NRS-2002.

Podawanie ketoanalogów aminokwasów w grupie pacjentów dializowanych otrzewnowo z rozpoznaniem niedożywieniem może skutkować poprawą stanu odżywienia, apetytu oraz wpływać na poprawę składu ciała poprzez wzrost beztłuszczowej masy ciała.

Wykaz publikacji będących przedmiotem rozprawy doktorskiej

Praca pogładowa

1. **Borek P.**, Chmielewski M. [Zastosowanie ketoanalogów aminokwasów u niedożywionych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.](#) Forum Nefrol. 2014; 2: 75-80

IF=0; MNiSW=4

Prace oryginalne

2. **Borek P.**, Duszyńska A., Małgorzewicz S., Chmielewski M., Rutkowski B. [Ryzyko utraty masy ciała i stan odżywienia pacjentów hemodializowanych.](#) Nefrol. Dializoter. Pol. 2014; 3:123-127

IF=0; MNiSW=4

3. Małgorzewicz S., Chmielewski M., Kaczkan M., **Borek P.**, Lichodziejewska-Niemierko M., Rutkowski B. [Nutritional predictors of mortality in prevalent peritoneal dialysis patients.](#) Acta Biochim. Pol. 2016; 1: 111-115

IF=1,159; MNiSW=15

4. **Borek P.**, Chmielewski M., Dębska- Slizień A., Małgorzewicz S. [Analysis of outcomes of the NRS 2002 questionnaire in patients hospitalized on nephrology wards](#). *Nutrients*. 2017; 3: 287-295

IF=3,550; MNiSW=35

5. **Borek P.**, Chmielewski M., Lichodziejewska-Niemierko M., Ogrodnik D., Małgorzewicz S., Dębska-Ślizień A. [Ocena wpływu ketoanalogów aminokwasów na stan odżywienia i chorobowość niedożywionych pacjentów dializowanych otrzewnowo](#). *Nefrol. Dializoter. Pol.* 2017, w druku

IF=0; MNiSW=4

Łączna wartość IF=4,709, MNiSW=62 (na dzień 23.08.2017)

Summary

Introduction

Chronic kidney disease (CKD) is an important medical, social and economic problem. It is characterized by a constantly growing number of patients both in Poland and throughout the world. In some patients, the progression of the disease leads to an end-stage renal disease requiring renal replacement therapy. Chronic kidney disease, through the accumulation of uremic toxins, increased catabolism, and dietary restrictions, has an impact on the deterioration of nutritional status, which in turn significantly lowers the patient's quality of life, condition and prognosis. Proper nutrition, therefore, is an important element at each stage of treatment of patients with CKD.

The characteristics of the scientific problem

The aims of the thesis:

- The estimation of the prevalence of malnutrition in the population of CKD patients.
- The identification of risk factors for malnutrition and the definition of nutritional factors affecting the deterioration of prognosis in patients with renal disease.
- The evaluation of the effectiveness of the nutritional treatment with keto analogues of amino acids in renal replacement therapy patients with diagnosed malnutrition.

The thesis aims have been accomplished in a series of five research notes published during the years 2014-2017 (list of publications) in Polish and foreign scientific journals. The doctoral dissertation consists of four thematically coherent original articles [publications 2-5] and one review article [publication 1]. The original articles are original researches and

include a discussion of the above-mentioned thesis aims. The review article based on current literature presents the research notes on the use of keto analogues of amino acids in malnourished patients with CKD.

1. The use of the keto analogues of amino acid in malnourished patients with chronic kidney disease. Forum Nefrologiczne 2014; 2: 75-80

Low protein diet is a recognized element of nephropathy treatment among patients with CKD [1]. The reduction in protein content is intended to prolong the period before the onset of the renal replacement therapy and to improve the patient's prognosis [2].

Limiting protein intake, on the other hand, may lead to the deterioration of patients' nutritional status. Currently, malnutrition is a common complication of CKD. It is also defined as a protein-energy wasting (PEW). Such diagnosis is made in as many as 50% of patients [3,4]. In the study carried out by the nephrology centre in Gdańsk, this amounted to 40% of patients in the end-stage of the disease [5]. Untreated malnutrition lowers the quality of life and patients' prognosis [3]. The basis of malnutrition therapy is a high protein and high energy diet, which, however, through the increase in uremic toxins generation, accelerates the progression of CKD. A potential solution to this problem is the use of a nephroprotective low-protein diet supplemented with keto analogues of amino acids, which are structurally equivalent to amino acids, but lacking in their nitrogen atoms.

In current research notes, there is evidence of the safety of such therapy among patients with CKD who do not show signs of malnutrition. In addition, the experimental and clinical studies have demonstrated an increase in albumin levels, a reduction in blood pressure, an improvement in insulin sensitivity and, above all, a decrease in uremia resulting in the possibility of delaying the onset of renal replacement therapy [6][7,8].

The use of the supplemented very low protein diet (sVLPD) in the nephroprotection of patients with co-occurring malnutrition remains an open question. Although the few researches appear to indicate the safety and efficacy of this therapy, it seems necessary to carry out many more studies before it finds its place in clinical practice.

2. The risk of weight loss and the nutritional status of haemodialysis patients. Nefrol. Dializoter. Pol. 2014; 3: 123-127

Malnutrition is a common clinical problem in haemodialysis patients [9-11]. It is largely due to the progressive intoxication of the body. The first symptom is most often the loss of appetite resulting in reduced food intake [4]. This symptom occurs even before the appearance of abnormalities in the laboratory and clinical markers of nutritional state. It is worth stressing that for haemodialysis patients, the assessment of body weight or body mass index (BMI) is insufficient because PEW may also affect overweight people [12].

The aim of the study was to evaluate the nutritional status, appetite and risk of weight loss in haemodialysis patients in a large nephrology centre. For this purpose, a detailed assessment of nutritional status was conducted using the Subjective Global Assessment (SGA) questionnaire and the appetite and weight loss assessment using the Simplified Nutritional Appetite Questionnaire (SNAQ) among 86 haemodialysis patients (47 women and 39 men). The mean time since the onset of haemodialysis was 74 months, with a patient median age of 64.5 ± 13.9 years.

The study found that an abnormal SNAQ score (score lower than 14) was the score for more than 40% of the study group. In the case of underweight patients ($BMI \leq 18.5$), the decreased appetite and the risk of further loss of weight over the following 6 months were diagnosed in 76% of patients, while in patients with normal or higher BMI values such risk applied to 40%, and 23% of patients, respectively. Half the people with a normal BMI were diagnosed as having malnutrition using the SGA questionnaire (the mean score was 7). Moreover, malnutrition was diagnosed in 35% of overweight and 11% of obese patients. The study shows that among patients undergoing haemodialysis, malnutrition is a frequent problem, largely independent of the BMI.

A simple appetite evaluation method and the use of an appropriate nutritional status

assessment questionnaire can help in estimating the risk of weight loss and determining the current nutritional risk. An early diagnosis of malnutrition allows for the implementation of individual therapy which improves the patient's prognosis. A thorough assessment of nutritional status should, therefore, be the key element in evaluating all dialysis patients.

2. Nutritional prediction of mortality in prevalent peritoneal dialysis patients.

Acta Biochim. Pol. 2016 1: 111-115

Malnutrition is one of the factors for increased morbidity and mortality in the case of dialysis patients [3]. This is related to increased inflammation, oxidative stress and an increased risk of co-morbidities resulting from PEW. In order to improve the patients' survival, it is necessary to isolate sensitive indices correlating with the increased mortality. Many previous studies indicate a strong connection of PEW markers with the increased mortality [13-15]. The aim of the study was to evaluate the nutritional status in peritoneal dialysis patients and to determine the best predictors of outcome among nutrition indices.

A retrospective study included a group of 106 patients treated with PD for at least three months. The SGA scale was used to evaluate the nutritional status. Additionally, a number of anthropometric assessments have been conducted including BMI, Lean Body Mass (LBM), skinfold thickness, mid-arm muscle circumference (MAMC), total body fat (% TBF) and laboratory analyses comprising of albumin and total cholesterol. The entire period of observation was 36 months. The survival analysis was performed using the Kaplan-Meier estimate and the COX model.

Malnutrition, following SGA, was diagnosed in 28% of patients. Interestingly, among the overweight and obese patients this condition affected a similar percentage i.e. nearly 27% of subjects. BMI and body mass alone had no relation to survival. The Kaplan-Meier analysis showed a strong connection between the low LBM, MAMC, albumin and cholesterol values and mortality. The Cox analysis found that an LBM value below the median was an independent factor for poor outcome (HR 3.15, CI 1.17-8.49, $p = 0.02$). Similarly, the low total cholesterol was independently linked to a higher mortality of patients (HR 8.68, CI 2.14-35.21, $p < 0.01$).

Concluding, malnutrition is prevalent among patients undergoing PD and the presence of overweight/obesity (BMI index) does not preclude its appearance. Independent risk factors for increased mortality among nutrition indices are LBM and total cholesterol concentration.

4. Analysis of the outcomes of the NRS 2002 questionnaire in hospitalized patients on nephrology wards. *Nutrients.* 2017; 3: 287-295

The mechanism of malnutrition is complex, since it can develop following inadequate intake, abnormal absorption or digestion, or increased loss of nutrients. The malnutrition among patients with CKD, is largely attributable to a number of dietary restrictions including the protein, potassium, phosphorus and sodium restrictions. Furthermore, patients are affected by the growing uremic toxemia, which results in lack of appetite and aversion to food intake. Patients hospitalized in nephrology wards are very often diagnosed with inflammation, proteinuria or aggravation of the primary disease which leads to increased protein catabolism, contributing significantly to the deterioration of the current nutritional status [16,17]. Irrespective of the mechanism of malnutrition formation, it hinders the treatment of a primary disease, which may contribute to the prolonged duration of hospitalization and the worsening of prognosis.

In order to quickly detect the group of patients at risk of malnutrition, a straightforward, yet sensitive tool for nutritional risk evaluation is needed, because the assessment of body mass alone is insufficient. [18,19]. The aims of this study were:

- To test the effectiveness of Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002) in comparison to the previously used SGA, in the assessment of the nutritional status of patients hospitalized in nephrology wards of a large university-based hospital.
- To establish clinical characteristics of malnourished patients.
- To assess the relationship between nutritional status and the length of hospitalization.

The study included results from 292 patients (119 women and 173 men) hospitalized in the Department of Nephrology, Transplantology and Internal Diseases of UCC in Gdańsk from March to September 2014. The average age was 60 ± 17.8 years, median hospitalization time was 9 days (6-14). NRS-2002 and SGA questionnaires were used to assess nutritional status. The SNAQ questionnaire was used to assess appetite. For each patient, the length of hospitalization, co-morbidity and laboratory results were analysed.

Malnutrition was diagnosed in 40% of the hospitalized patients. There was a very strong correlation between the results of both scales (NRS-2002 and SGA, $p < 0.0001$), indicating their considerable compliance. Patients with known malnutrition were significantly older (73 vs. 54 years), had a lower BMI (23.4 vs. 25.6 kg/m²), lower albumin (26 vs 32.5 g/l), and their hospitalization time was nearly twice as long (13 vs 7 days) compared to the people with normal nutritional status. It is worth noting that despite the lower BMI values, both groups were within the normal range. Multiple regression analysis has shown that malnutrition is an independent factor contributing to prolonged hospitalization. Similar prevalence of malnutrition in hospitalized patients is shown by other authors [20,21]. Data from the SNAQ questionnaire showed that 122 patients (42%) were at risk of body weight loss over the following 6 months. For patients who were diagnosed with having malnutrition, this percentage reached 69%. This group is at a serious risk of malnutrition progression due to the loss of appetite and insufficient food intake.

The NRS-2002 questionnaire data analysis showed that in patients with CKD the percentage of malnourished patients increased with the progression of renal failure. Due to the high prevalence of malnutrition among patients with CKD and the malnutrition-related complications, as well as the increased duration of hospitalization shown in this study, the assessment of nutritional status should be an integral part of patient assessment during an admission to a ward.

5. **The assessment of the effects of the keto analogues of amino acids on nutritional status and morbidity of malnourished peritoneal dialysis patients.** Nefrol. Dializoter. Pol. 2017; in print

Malnutrition is a frequent and serious complication among patients with end-stage renal disease. In addition to the main causes mentioned above such as the loss of appetite, the increase of the catabolic processes and dietary restrictions, an additional risk factor for the PD patients group is the loss of protein into dialysate. Malnutrition not only aggravates patients general condition and the quality of life, it also worsens prognosis [3]. Among the possible medical interventions, the nutritional therapy using hydroxy analogues and keto analogues of amino acids deserve special attention. It aims to reduce the risk of malnutrition and uremic toxemia without the need to increase the dialysis dose [22]. The aim of the study was to evaluate the effects of treatment with keto analogues of amino acids on the nutritional status of peritoneal dialysis patients with malnutrition.

24 peritoneal dialysis patients with diagnosed malnutrition were enrolled in the study. The patients were assigned to an intervention or control group. The intervention consisted in administering keto analogues of amino acids for 3 months at a dose of 9 tablets (Ketosteril®, Fresenius Kabi) daily. During the study, a number of laboratory and anthropometric indices were monitored and nutritional status was assessed using SGA, NRS-2002 and SNAQ.

After 3 months of treatment, in the group taking keto analogues, an increase in the normalized protein catabolic rate (nPCR) was observed (0.93 vs 1.14 g/kg/day), whereas in the control group this value decreased (1.13 vs 0.98 g/kg/day). Dietary protein intake did not change in any of the groups. In the intervention group, as opposed to the control group, there was an increase in the lean body mass as specified by the lean body mass index

($14,6 \pm 2,5$ vs $16,2 \pm 3,1$ kg/m²) as well as in the one expressed in kilograms (40.6 ± 8.2 vs 44.7 ± 11.0 kg), in comparison to the period before the onset of the treatment. After the intervention, the nutritional status according to the NRS-2002 scale, and the appetite of the patients taking keto analogues improved, and six (55%) patients ceased to meet the SGA criteria for malnutrition (as opposed to only one patient in the control group). It is worth noting that the patients who were diagnosed with malnutrition had a normal BMI. This confirms the earlier observations that this indicator is not a good predictor of nutritional status, especially in patients with end-stage renal disease, where the patient's hydration status may significantly affect their weight [23,24].

An objective marker of nutritional status improvement in the presented study was the increase of lean body mass in the intervention group, compared with baseline values. This was not a statistically significant difference due to the small group size, but it appears to be clinically relevant since the lean body mass is a recognized prognostic factor in peritoneal dialysis patients [23,25]. Since the protein intake did not change significantly in the study group, it can be assumed that the increase in the lean body mass is the result of supplementation with keto analogues, while the lack of changes in the parameters determining the adequacy of dialysis may be indicative of the neutral effect of keto analogues on the increased production of urea.

So far, not many studies have been carried out on malnutrition therapy among peritoneal dialysis patients. Few studies have shown that taking keto analogues by patients results in improved nutritional status parameters. There was an increase in albumin concentration, an improvement of scores in nutrition questionnaires, and a decrease in inflammation markers [26,27]. This study confirms these finds. The improvement of nutritional status was established on the basis of the commonly used and accepted SGA and NRS-2002 methods.

Administration of keto analogues of amino acids in peritoneal dialysis patients with diagnosed malnutrition may result in an improved nutritional status, appetite, and body composition through the increase of lean body mass.

Index of publications being an issue of doctoral disseration

Review arricle

1. **Borek P.**, Chmielewski M. Zastosowanie ketoanalogów aminokwasów u niedożywionych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Forum Nefrol. 2014; 2: 75-80

IF=0; MNiSW=4

Original articles

2. **Borek P.**, Duszyńska A., Małgorzewicz S., Chmielewski M., Rutkowski B. Ryzyko utraty masy ciała i stan odżywienia pacjentów hemodializowanych. Nefrol. Dializoter. Pol. 2014; 3:123-127

IF=0; MNiSW=4

3. Małgorzewicz S., Chmielewski M., Kaczkan M., **Borek P.**, Lichodziejewska-Niemierko M., Rutkowski B. Nutritional predictors of mortality in prevalent peritoneal dialysis patients. Acta Biochim. Pol. 2016; 1: 111-115

IF=1,159; MNiSW=15

4. **Borek P.**, Chmielewski M., Dębska- Slizień A., Małgorzewicz S. Analysis of outcomes of the NRS 2002 questionnaire in patients hospitalized on nephrology wards. *Nutrients*. 2017; 3: 287-295

IF=3,550; MNiSW=35

5. **Borek P.**, Chmielewski M., Lichodziejewska-Niemierko M., Ogrodnik D., Małgorzewicz S., Dębska-Ślizień A. Ocena wpływu ketoanalogów aminokwasów na stan odżywienia i chorobowość niedożywionych pacjentów dializowanych otrzewnowo. *Nefrol. Dializoter. Pol.* 2017, w druku

IF=0; MNiSW=4

Total value of IF=4,709, MNiSW=62 (on date 23.08.2017)

Piśmiennictwo

1. Rutkowski B., Czekalski S., Myśliwiec M. Nefroprotekcja. Podstawy patofizjologiczne i standardy postępowania terapeutycznego. Czelej, Lublin 2006.
2. Czekalski S., Rutkowski B., Małgorzewicz S., Dębska-Ślizień A. Stanowisko Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii dotyczące stosowania ketoanalogów aminokwasów i roztworu aminokwasów w leczeniu niedożywienia i zapobieganiu mu u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek. Forum Nefrologiczne 2011; 4: 183–188.
3. Fouque D., Kalantar-Zadeh K., Kopple J. i wsp. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008; 73: 391–398.
4. Fouque D., Pelletier S., Mafra D., Chauveau P. Nutrition and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011; 80: 348–357.
5. Małgorzewicz S. Stan odżywienia a wybrane czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów przewlekle leczonych za pomocą hemodializy oraz dializy otrzewnowej. *Ann. Acad. Med. Gedanensis* 2010; 40 (supl. 9): 1–191.
6. Kopple J.D., Levey A.S., Greene T. i wsp. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int.* 1997; 52: 778–791.
7. Prakash S., Pande D.P., Sharma S. i wsp. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy of ketodiet in predialytic chronic renal failure. *J. Ren. Nutr.* 2004; 14: 89–96.
8. Gao X., Huang L., Grosjean F. i wsp. Low-protein diet supplemented with ketoacids reduces the severity of renal disease in 5/6 nephrectomized rats: a role for KLF15. *Kidney Int.* 2011; 79: 987–996.

9. Jarosz M: Praktyczny podręcznik dietetyki. Instytut Żywności i Żywienia, 2010.
10. Bergstrom J: Mechanisms of uremic suppression of appetite. *J Ren Nutr.* 1999; 9: 129-132.
11. Rutkowski B, Czekalski S, Mysliwiec M: Nefroprotekcja. Podstawy patofizjologiczne i standardy postępowania terapeutycznego. Czelej, Lublin 2006.
12. Honda H, Qureshi AR, Axelsson J, Heimbürger O, Sulimann M. et al: Obese sarcopenia in patients with end-stage renal disease is associated with inflammation and increased mortality. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86: 633-638.
13. Bergstrom J. Nutrition and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1995;6(5):1329-41.
14. Burrowes J.D., Dalton S., Backstrand J., Levin N.W. Patients receiving maintenance hemodialysis with low vs high levels of nutritional risk have decreased morbidity. *J Am Diet Assoc.* 2005;105(4):563-72.
15. Carrero J.J., Chmielewski M., Axelsson J. i wsp. Muscle atrophy, inflammation and clinical outcome in incident and prevalent dialysis patients. *Clin Nutr.* 2008;27(4):557-64.
16. Mowe, M., Bosaeus, I., et al. Insufficient nutritional knowledge among health care workers? *Clin Nutr* 2008, 27(2), 196-202.
17. Sorensen, J.; Kondrup, J, et al. EuroOOPS: an international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Clin Nutr* 2008, 27(3), 340-9.
18. Rasmussen, H. H., Kondrup, J., et al. Prevalence of patients at nutritional risk in Danish hospitals *Clin Nutr* 2004, 23(5), 1009-15
19. Fang, S., Long, J., et al. A multicentre assessment of malnutrition, nutritional risk, and application of nutritional support among hospitalized patients in Guangzhou hospitals. *Asia Pac J Clin Nutr* 2013, 22(1),54-9.

20. Rasmussen, H.H.; Kondrup, J.; Staun, M.; Ladefoged, K.; Kristensen, H.; Wengler, A. Prevalence of patients at nutritional risk in Danish hospitals. *Clin. Nutr.* 2004, 23, 1009–1015.
21. Tangvik, R.J.; Tell, G.S.; Guttormsen, A.B.; Eisman, J.A.; Henriksen, A.; Nilsen, R.M.; Ranhoff, A.H. Nutritional risk profile in a university hospital population. *Clin. Nutr.* 2015, 34, 705–711.
22. Borek P., Chmielewski M.: Zastosowanie ketoanalogów aminokwasów u niedożywionych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. *Forum Nefrol* 2014; 7 (2): 75-80
23. Borek P., Chmielewski M., Malgorzewicz S., Debska Slizien A.: Analysis of Outcomes of the NRS 2002 in Patients Hospitalized in Nephrology Wards. *Nutrients* 2017; 9(3).
24. Malgorzewicz S., Chmielewski M., Kaczkan M., Borek P., Lichodziejewska-Niemierko M.et al.: Nutritional predictors of mortality in prevalent peritoneal dialysis patients. *Acta Biochim Pol* 2016; 63(1): 111-5.
25. Chung S.H., Lindholm B., Lee H.B.: Influence of initial nutritional status on continuous ambulatory peritoneal dialysis patient survival. *Perit Dial Int* 2000; 20(1): 19-26.
26. Aparicio M., Bellizzi V., Chauveau P., Cupisti A., Ecker T.et al.: Protein-restricted diets plus keto/amino acids--a valid therapeutic approach for chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr* 2012; 22(2 Suppl): S1-21.
27. Dong J., Li Y.J., Xu R., Ikizler T.A., Wang H.Y.: Ketoacid Supplementation Partially Improves Metabolic Parameters in Patients on Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int* 2015; 35(7): 736-42.